

Refusjonsrapport – Xarelto (rivaroksaban) som tromboseprofylakse hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofte- eller kneprotesekirurgi.

OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for Xarelto (rivaroksaban) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese.

Refusjon er søkt for hele indikasjonen.

Bakgrunn:

Ved større kirurgiske inngrep er det risiko for å utvikle dype venetromboser og lungeemboli postoperativt. Risikoen er generelt høy etter hoftekirurgi og etter innsetting av kneleddsproteser. Lavmolekylære hepariner (dalteparin eller enoksaparin) som subkutane injeksjoner benyttes i dag som standardbehandling for å forebygge tromboser ved kirurgi. Rivaroksaban har en selektiv, direkte hemmende effekt på koagulasjonsfaktor Xa som står helt sentralt i blodlevringen (koagulasjonen). Rivaroksaban er rapportert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner (enoksaparin) gitt som tromboseprofylakse ved denne type kirurgi, muligens på bekostning av en noe høyere blødningstendens. Legemidlet gis peroralt som tablett, noe som kan innebære en fordel både for pasienter og helsepersonell sammenliknet med dagens standardbehandling.

Resultat:

Legemiddelverket har i vurderingen av rivaroksaban valgt å ikke legge avgjørende vekt på søkers egen helseøkonomiske analyse. Bakgrunnen for dette valget er at Legemiddelverket samtidig har vurdert og innvilget refusjon for det orale alternativet dabigatran på samme bruksområde. På bakgrunn av en sammenlikning av dagens priser for de to orale alternativene samt dokumentasjon i refusjonssøknadene, er Legemiddelverkets vurdering at rivaroksaban bør innvilges samme refusjonsstatus som dabigatran:

- Dagens priser for aktuelle pakninger av rivaroksaban og dabigatran er sammenliknbare.
- Potensialet for ressursbesparelser for rivaroksaban knyttet til forenklet administrasjon av ny legemiddelform, dvs. overgang fra subkutant til oralt alternativ, vurderes som tilsvarende som for dabigatran.
- Det er vanskelig å trekke konklusjoner om eventuelle forskjeller i effekt/bivirkningsprofil mellom dabigatran og rivaroksaban sammenliknet med lavmolekylære hepariner. Det er ikke utført direkte sammenliknende kliniske studier

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

med rivaroksaban og dabigatran. Ulikheter i måten å definere både effektendepunkt og større ("major") blødninger på i studieprogrammet for dabigatran og rivaroksaban innebærer at det er komplisert å gjøre en indirekte sammenlikning av de to legemidlene, selv om begge benytter enoksaparin som komparator. Samlet sett vurderes foreløpig de to nye orale alternativene som nokså like mht. totalt nytte/risikoforhold.

Konklusjon

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at rivaroksaban er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse for pasientene som får satt inn kneledds- eller hoftelddsprotese. Legemiddelverket vurderer at kostnadsparameterne og ressursbesparelsene i fm. hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for rivaroksaban. Størrelsen på ressursbesparelsene ved en overgang til oralt alternativ er nokså usikker og besparelsene vil variere en god del avhengig av behandlingsforløpet for den enkelte pasient. Det er bl.a. usikkerhet ved behandling av hoftepasienter og om reduksjonen i hjemmesykepleiekostnader kan oppveie en høyere legemiddelkostnad for rivaroksaban i gruppen hoftepasienter som helhet. Hvis ressursbesparelsene er mindre enn det som er estimert vil ikke rivaroksaban være kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen som helhet.

Vedtak:

Statens Legemiddelverk vedtar at rivaroksaban (Xarelto) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hofteldds- eller kneleddsprotese					
<u>Refusjonskoder:</u>					
		ICPC		ICD	
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Vilkår	Vilkår
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136,186	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136,186
<u>Vilkår:</u>					
186) Refusjon ytes kun til pasienter hvor bruk av lavmolekylære hepariner i sprøyter vurderes som uhensiktsmessig. Årsaken til bruk av tablett/kapsler skal dokumenteres i journal.					
136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder.					

INNHALDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM.....	4
3.2	RISIKO FOR VENØS TROMBOEMBOLISK SYKDOM (VTE).....	5
3.3	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	5
4	BEHANDLING MED RIVAROKSABAN	7
4.1	DOSERING.....	7
4.2	KLINISK EFFEKTDOKUMENTASJON, BIVIRKNINGER [4,5].....	8
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV RIVAROKSABAN (XARELTO)	10
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT.....	10
5.2	PRISER OG ANBEFALT BEHANDLINGSVARIGHET - LAVMOLEKYLÆRE HEPARINER VS NYE ORALE ANTIKOAGULANTIA.....	10
5.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING OG DISKUSJON.....	11
5.3.1	<i>Sentrale punkter i vurderingen</i>	12
5.4	EGEN HELSEØKONOMISK VURDERING.....	16
6	DISKUSJON	20
6.1	EN TOTALVURDERING.....	20
6.2	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	22
6.2.1	<i>Legemiddelverkets vurderinger av søkers antagelser</i>	24
7	KONKLUSJON	27
8	REFERANSER	29

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bayer AS - BayerScheringPharma
Preparat: Xarelto
Virkestoff: Rivaroksaban
Indikasjon: : Forebyggelse av venøs tromboembolismehos voksne pasienter som får
innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese
ATC-nr: B01AX06
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 11.06.2009
Saksbehandling startet: 11.06.2009
Opphold i saksbehandlingen: 72 dager
Vedtak fattet: 17.03.2010
Saksbehandlingstid: 196 dager

INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Venøs tromboembolisk sykdom

Venøs tromboembolisk sykdom (VTE) karakteriseres primært ved at en venøs blodåre tilstoppes slik at blodet ikke lenger kan flyte gjennom åren. (VTE) inkluderer både dype venetromboser (DVT) og lungeemboli (PE). En dyp venetrombose (DVT) innebærer at en eller flere vener i bena blokkeres av en trombose (blodpropp). Lungeemboli oppstår når en del av en venetrombose brytes løs, føres med blodstrømmen til lungene og tilstopper lungearteriene. Større lungeembolier er forbundet med høy dødelighet. DVT kan deles inn i distale dvs. tromboser som sitter under kneet, og proksimale dvs. tromboser som strekker seg ovenfor kneleddet. Risiko for å få lungeemboli er størst ved venetromboser i de store proksimale venene. Proksimale tromboser utgjør omlag 1/3 av totalt antall dype venetromboser. I mange tilfeller vil trombene gå tilbake spontant, men i ca. 20 % av tilfellene utvikles symptomatisk venøs tromboembolisk sykdom.

Ved behandling vil ofte lungearterier og leggvener rekanaliseres, mens ved proksimal dyp venetrombose (lårvenen), er rekanalisering mer sjelden. Proksimale tromboser fører derfor oftere, i løpet av måneder eller år, til posttrombotisk syndrom med vedvarende hevelse i benet, varicedannelse og evt. venøs claudicatio med utvikling av kronisk eksem og sår. En annen senkomplikasjon av proksimale tromboser er økt risiko for residiv av VTE.

VTE er primært en kirurgisk komplikasjon, men andre sykehusinnlagte pasienter har også risiko for å få VTE. Type og varighet av kirurgi, postoperativ immobilisering, kombinert med individuelle risikofaktorer (alder, kreftsykdom, tidligere VTE etc.) er avgjørende for den absolutte risikoen pasienten har for postoperativ VTE. Risikoen er generelt høy etter hoftebruddskirurgi og ved innsetting av hofte- og kneleddsproteser (ortopedisk kirurgi).

Risiko for venøs tromboembolisk sykdom (VTE)

Randomiserte kliniske studier har vist at forekomst av dype venetromboser (diagnostisert ved venografi¹) hos pasienter som gjennomgår ortopedisk kirurgi uten tromboseprofylakse ligger på ca. 40-60 %, hvor andel proksimale tromboser utgjør ca. 10-30 % [1]. I en metaanalyse fra 2007 utført av NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) oppgis risikoen for å utvikle venøse tromboembolier for pasienter uten tromboseprofylakse til 44 % etter innsetting av hofteluddproteser, 37 % etter hoftebroddskirurgi og 27 % etter innsetting av kneleddproteser [2]. De fleste symptomatiske VTE oppstår etter utskrivelse fra sykehus og risikoen er forhøyet i minst 2 måneder etter kirurgi.

For lungeemboli er tallene mer usikre, men etter innsetting av hoftel- eller kneleddproteser hadde mellom 3-28 % funn på lungescan (ventilasjon-perfusjons lungescanning²) under de to første ukene postoperativt som var forenelig med høy sannsynlighet for klinisk lungeemboli [1]. Forekomst av symptomatisk lungeemboli er rapportert av NICE til 3 % (2 - 5, 95 % KI) etter innsetting av hoftepoteser [2]. Tilsvarende rapporterer ACCP (American College of Chest Physicians) en forekomst av lungeemboli hos pasienter som gjennomgår total kneprotesekirurgi i området 1,5 -10 % (totalt antall PE) hvorav fatale PE i området 0,1 til 1,7 %. (Prevalenstall for PE er hentet fra prospektive studier som kan ha inkludert profylakse).

Eksisterende behandlingsmuligheter

Venøse tromboembolier etter kirurgi kan forebygges ved rask mobilisering av pasienten etter inngrep, med mekaniske hjelpemidler som graderte elastiske støttestrømper eller fotpumper, og ved bruk av forebyggende antikoagulasjonsbehandling. Antikoagulasjonsbehandlingen bremser veksten av eventuelle tromboser og letter muligheten for at trombosene brytes ned ved endogen fibrinolyse. Ved vurdering av medikamentell antikoagulasjonsbehandling ligger generelt en avveining av effekt på forebygging av tromboser mot risikoen for blødning. For pasienter som har høy risiko for tromboser er det vanlig at medikamentell profylakse kombineres med mekaniske hjelpemidler.

Antitrombotiske midler

Vitamin K antagonist (warfarin)

Warfarin kan gis oralt, men siden legemidlet virker ved å blokkere leverens syntese av koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X), tar det flere dager før optimal antikoagulasjonseffekt nås. Dette begrenser nytten av preparatet på indikasjonen postoperativ tromboseprofylakse, da det er i perioden rett etter kirurgi pasienten har høyest risiko for trombosdannelse. Warfarin kan være aktuelt ved langvarig behandling: Bruk krever nøye monitorering av

¹ Venografi (flebografi) - fremstilling av vener ved hjelp av kontrast intravenøst

² Ventilasjon-perfusjons lungescanning - ved hjelp av scintigrafi kan en sammenlikne ventilasjonen og perfusjonen (sirkulasjonen) i ulike deler av lungene. Opphevet sirkulasjon i ventilerte områder er nærmest ensbetydende med lungeemboli.

antikoagulasjonseffekt og vurdering av potensielle interaksjoner, både med legemidler og næringsmidler som inneholder K-vitamin.

Hepariner (ufraksjonerte)

Ufraksjonert heparin (lavdose) kan benyttes som tromboseprofylakse. Legemidlet må administreres som injeksjoner subkutant eller intravenøst flere ganger i døgnet, og siden individuell respons kan variere en del, må effekten jevnlig monitoreres ved hjelp av koagulasjonsprøver.

Lavmolekylære hepariner

Lavmolekylære hepariner (dalteparin, enoksaparin) hemmer blodets koagulasjon via hemming av aktiverte koagulasjonsfaktorer, først og fremst faktor Xa. Legemidlene gis som injeksjon (subkutant) 1-2 ganger daglig og behandlingen krever ikke samme frekvens av monitorering som behandling med ufraksjonert heparin. Lavmolekylære hepariner har også en noe gunstigere bivirkningsprofil (noe lavere forekomst av trombocytopeni) enn ufraksjonert heparin og er rapportert å ha bedre effekt som tromboseprofylakse ved ortopedisk kirurgi. Ved forebygging av venøse tromboembolier er det foreløpig ikke data som tyder på at det er vesentlige forskjeller i effekt eller bivirkningsprofil mellom dalteparin og enoksaparin når de er sammenliknet med bl.a. ufraksjonert heparin.

Lavmolekylære hepariner er i dag standardbehandling for pasienter som har behov for tromboseprofylakse ved kirurgi. Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er sannsynlighetsovervekt for at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt for dalteparin og enoksaparin på bruksområdet tromboseprofylakse ved kirurgi. Dokumentasjonen underbygger at antall tromboser som kan unngås ved å gi profylakse til høyrisikopasienter (bl.a. pasienter som får satt inn totalprotese i hofte eller kne) gir en reduksjon i trombosekostnader som mer enn oppveier de økte legemiddelkostnadene ved å gi profylakse [7].

Direkte trombinhemmere (Dabigatranetexilat)

Dabigatranetexilat er en direkte trombinhemmer og representant for en relativt ny legemiddelgruppe. Dabigatranetexilat har vist effekt på forebygging av venøse tromboembolier og en blødningsrisiko tilsvarende som for lavmolekylære hepariner (enoksaparin) [3]. Preparatet har vært markedsført i Norge siden juli 2008 på indikasjonen tromboseprofylakse ved innsetting av total hofte- eller kneleddsprotese.

Fondaparinuks

Fondaparinuks er en syntetisk spesifikk indirekte hemmer av aktivert faktor Xa. Legemidlet gis som injeksjon og har vært registrert i Norge siden 2006 bl.a. på indikasjonen tromboseprofylakse ved større ortopediske inngrep i underekstremitetene. Legemidlet er rapportert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse ved ortopedisk kirurgi.

Rivaroksaban (nærmere omtalt i avsnitt 4)

Rivaroksaban er en selektiv, direkte hemmer av faktor Xa. Legemidlet har godkjent indikasjon på forebygging av venøs tromboembolisme ved innsetting av totalproteser i hofte- eller kneledd og er markedsført i Norge fra desember 2008. Legemidlet er rapportert å ha noe bedre effekt enn lavmolekylære hepariner (enoksaparin) gitt som tromboseprofylakse ved denne type kirurgi [4]. Rivaroksaban gis peroralt og foreligger som tabletter.

I henhold til Reseptregisteret var det i 2009 lav omsetning i Norge av disse tre nyeste legemidlene utenfor sykehus.

Retningslinjer for tromboseprofylakse ved kirurgi

I dag finnes det ingen nasjonale retningslinjer for området tromboseprofylakse ved kirurgi. Det er utarbeidet enkelte lokale retningslinjer på helseforetaksnivå. Data fra nasjonalt leddproteseregister viser at klinisk praksis mht. behandlingsvarighet av tromboseprofylakse ved samme type kirurgi varierer en god del. Behov for nasjonale retningslinjer ble diskutert på kirurgisk høstmøte i oktober 2009, og det ble her foreslått å etablere en arbeidsgruppe av kirurger og hematologer som skal utarbeide forslag til nasjonal retningslinje.

Ved innsetting av hofte- eller kneleddsproteser eller ved hoftebruddskirurgi anbefaler internasjonale retningslinjer (American College of Chest Physicians) tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner (høyrisikodose), fondaparinuks (2,5 mg daglig) eller vitamin K antagonister (INR-intervall 2,0-3,0) i minimum 10 dager. Hovedandelen av symptomatiske, venøse tromboembolier ved ortopedisk kirurgi, oppstår etter at pasienten er skrevet ut fra sykehuset. For pasienter som har fått satt inn hofteleddsproteser anbefales forlenget profylakse dvs. totalt 28-35 dagers behandling [1]. For pasienter som får satt inn kneproteser foreslår retningslinjer forlenget profylakse utover 10 dager opptil 35 dager [1]. NICE guidelines anbefaler også forlenget profylakse (4 ukers behandling) ved innsetting av hofteleddsproteser hvis pasienten har én eller flere risikofaktorer i tillegg til kirurgi [2].

BEHANDLING MED RIVAROKSABAN**Dosering****Forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi:**

Anbefalt dose er 10 mg rivaroksaban oralt en gang daglig. Initialdosen gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert.

Behandlingens varighet bestemmes av pasientens individuelle risiko for venøs tromboembolisme avhengig av type ortopedisk som er utført:

- For pasienter som gjennomgår større hofteledds-kirurgi, bør behandlingen vare i 5 uker.

- For pasienter som gjennomgår større kneleddskirurgi, bør behandlingen vare i 2 uker.

Preparatomtalen omtaler ikke et eventuelt regime for bytte av behandling fra Xarelto til parenteralt antikoagulasjon eller vice versa.

Klinisk effektdokumentasjon, bivirkninger [4,5]

Klinisk effekt av rivaroksaban som tromboseprofylakse ved innsetting av kneledds- eller hofteproteser er undersøkt i tre randomiserte, kontrollerte, dobbelblinde studier. Over 9500 pasienter (innsetting av hofteleddsprotese: 7050 pasienter i to studier, kneleddsprotese: 2531 pasienter i en studie, har deltatt i kliniske fase III studier). Disse studiene utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for bruksområdet det er søkt refusjon for, og Legemiddelverket finner det ikke nødvendig å gjøre ytterligere systematiske litteratursøk mht. effektdata.

Rivaroksaban 10 mg en gang daglig hvor første dose ble gitt tidligst 6 timer postoperativt, ble sammelignet med enoksaparin 40 mg en gang daglig med første dose gitt 12 timer preoperativt. I RECORD 1 (hofteleddsproteser) fikk pasientene behandling i 35 ± 4 dager). I RECORD 2 ble forlenget behandling med rivaroksaban (35 ± 4 dager) sammenliknet mot 12 ± 2 dagers behandling med enoksaparin. RECORD 2 ble ansett kun som en støttende studie siden behandlingsvarigheten i de to armene er forskjellige. I RECORD 3 (kneleddsproteser) fikk pasientene behandling i 12 dager (± 2 dager) i begge armene.

I alle tre 3 studier gav rivaroksaban en signifikant reduksjon i forekomsten av total VTE (definert som alle DVT, symptomatiske eller oppdaget ved venografi, ikke-fatal lungeemboli og død av alle årsaker) og alvorlig ("major") VTE (definert som proksimal DVT, ikke-fatal lungeemboli og VTE relatert død) sammenliknet med enoksaparin. Total VTE var primært endepunkt og alvorlig ("major") VTE var viktigste sekundære endepunkt for effekt.

Resultater for RECORD 1 og 3 er angitt i tabellen nedenfor [Kilde 4,5a]:

	Record 1 (hofteprotese)		Record 3 (kneprotese)	
Studiepopulasjon	4541 inkludert. 3153 evaluert ¹ Gj.snitt: 63 år.		2531 inkludert. 1702 evaluert ¹ Gj.snitt: 67,5 år.	
Behandling	Rivaroksaban	Enoksaparin	Rivaroksaban	Enoksaparin
Dose	10 mg/die po.	40 mg/die sc.	10 mg/die po.	40 mg/die sc.
Varighet (dager)	35 +/- 4	36 +/- 4	12 +/- 2	13 +/- 2
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %) ²	79 (9,6 %)	166 (18,9 %) ²
Alvorlige VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %) ²	9 (1,0 %)	24 (2,6 %) ³
Symptomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)	8 (1,0 %) ⁴	24 (2,7 %) ³
Større blødninger	6 (0,3 %)	2 (0,1 %) ⁴	7 (0,6 %)	6 (0,5 %) ⁴

¹MITT (= "modified intention to treat"-analyse) ²p<0,001 ³p= 0,01 ⁴n.s. **NB:** Total VTE og alvorlige VTE ble diagnostisert vha venografi ved studieslutt, mens symptomatiske VTE ble registrert fortløpende.

MITT-analysen undersøkte betydelig færre pasienter enn de inkluderte hovedsakelig fordi planlagt kirurgi ikke ble gjennomført eller fordi adekvate VTE undersøkelser ikke forelå [5a].

Andelen pasienter med komorbiditet og andre risikofaktorer for VTE i studiene er relativt lav. Det finnes foreløpig ikke data fra bruk av rivaroksaban hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi, og dette bruksområdet er derfor ikke inkludert i godkjent indikasjon.

Bivirkninger

Sikkerheten til rivaroksaban 10 mg er evaluert på bakgrunn av pasientpopulasjonen i fase III studiene (4657 pasienter på rivaroksaban og 4962 pasienter på enoksaparin).

Bivirkninger ble rapportert hos 14 % av pasientene som ble behandlet med rivaroksaban.

Blødninger forekom hos 3,3 % av pasientene og anemi hos 1 %. Andre vanlige bivirkninger var kvalme, forhøyet GGT (gammaglutamyltransferase) og stigning i transaminaser.

Bivirkningene må tolkes i henhold til den kirurgiske indikasjonen. Forekomst av større ("major") blødninger i RECORD 1 og 3 viste en ikke statistisk signifikant trend for noe høyere blødningsfrekvens i rivaroksabangruppen (tabell ovenfor). Det var ingen forskjeller i fatale blødninger eller blødninger i kritiske organer.

Ved overdosering av lavmolekylære hepariner kan antikoagulasjonseffekten delvis nøytraliseres med protamin. Det finnes imidlertid ikke noe tilsvarende antidot som kan nøytralisere effekten ved evt. overdosering av rivaroksaban.

EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV RIVAROKSABAN (XARELTO)

Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Legemiddelverket har i vurderingen av rivaroksaban valgt å ikke legge avgjørende vekt på refusjonssøkers egen helseøkonomiske analyse (se avsnitt 5.3).

Søker benytter en modell for å vise kostnadseffektivitet for rivaroksaban. I denne sammenligner søker rivaroksaban med dagens standardbehandling, dalteparin og enoksaparin. Effekten er målt ved kvalitetsjusterte leveår, vunne leveår og unngåtte symptomatiske VTE. Overgangssannsynligheter, kostnader og effekter er evaluert i en kohortanalyse. Modellen er delt inn i tre. De tre delene består av en profylakse-modul, en post-profylakse-modul og en modul som går på langsiktige komplikasjoner.

Priser og anbefalt behandlingsvarighet - lavmolekylære hepariner vs nye orale antikoagulantia

Legemiddelkostnader for relevante pakninger av dabigatran, enoksaparin, dalteparin og rivaroksaban er angitt i tabellen under. Det er kun angitt anbefalte standarddoser for større ortopediske inngrep iht. doser dokumentert i kliniske effektstudier. Rivaroksaban doseres én tablett én gang daglig. Minstepakningene til enoksaparin, dalteparin og rivaroksaban utgjør alle 10 dagers forbruk. Minstepakning for dabigatran utgjør 5 dagers forbruk.

Legemiddelkostnader per døgn:

Pakning	Maksimal AUP	Maks AUP/ u Mva	Pris pr døgn (maks AUP/u mva)
Dabigatran (Pradaxa) ³ 110 mg x 10 (5 dr)	317,30	253,8	50,8
Dabigatran (Pradaxa) 110 mg x 30 (15 d)	881,80	705,4	47,0
Dabigatran (Pradaxa) 110 mg x 60 (30 d)	1728,50	1382,8	46,1
Enoksaparin (Klexane) 40 mg x 10	413,8	331,0	33,1
Enoksaparin (Klexane) 40 mg x 50	1929	1543,2	30,9
Dalteaprin (Fragmin) 5000 IE x 10	395,2	316,2	31,6
Dalteparin (Fragmin) 5000 IE x 25	935,4	748,3	29,9
Rivaroksaban (Xarelto) 10 mg x 10 (10 d)	584,60	467,7	46,8

³ Pradaxa doseres to kapsler en gang daglig, oppstartsdagen har halv dosering.

Rivaroksaban (Xarelto) 10 mg x 30 (30 d)	1683,70	1347,0	44,9
Rivaroksaban (Xarelto) 10 mg x 100 (100 d)	5530,60	4425,5	44,3

Priser pr 1. januar 2010. Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase.

Behandlingsvarighet

Det tas utgangspunkt i rivaroksabans anbefalte behandlingsslengde iht. preparatomtalen. For rivaroksaban og dabigatran avviker behandlingstiden noe ved kneprotsekirurgi (hhv. 14 og 10 dager). For lavmolekylære hepariner dekkes et nokså stort intervall mht. behandlingstid i godkjente preparatomtaler:

Anbefalt behandlingsslengde ved kneproteser basert på godkjent preparatomtale.

Legemiddel	Oppstart av behandling	Behandlingsslengde
Dabigatran (Pradaxa)	1-4 timer postoperativt	10 dager
Enoksaparin (Klexane)	12 timer preoperativt	7-10 dager eller til mobilisering
Dalteparin (Fragmin)	Kvelden før eller 1-2 timer preoperativt	5-7 døgn eller til mobilisering
Rivaroksaban (Xarelto)	6-10 timer postoperativt	2 uker (= 14 dager)

Anbefalt behandlingsslengde ved hofteproteser basert på godkjent preparatomtale.

Legemiddel	Oppstart av behandling	Behandlingsslengde
Dabigatran (Pradaxa)	1-4 timer postoperativt	28-35 dager
Enoksaparin (Klexane)	12 timer preoperativt	7-10 dager eller til mobilisering + 3 uker
Dalteparin (Fragmin)	Kvelden før eller 1-2 timer preoperativt	5 uker (= 35 dager)
Rivaroksaban (Xarelto)	6-10 timer postoperativt	5 uker (= 35 dager)

Legemiddelverkets vurdering og diskusjon

Legemiddelverket har i vurderingen av rivaroksaban valgt ikke å legge avgjørende vekt på refusjonssøkers egen helseøkonomiske analyse. Bakgrunnen for dette er at Legemiddelverket samtidig har vurdert refusjonssøknaden for dabigatran på samme bruksområde [10]. Da begge de orale alternativene det er søkt refusjon for er nye mulige behandlingsvalg, er det rimelig at man i en refusjonsvurdering også vurderer disse to opp mot hverandre. Komparator i begge refusjonssøknader er standardbehandling med lavmolekylære hepariner (enoksaparin og daltaparin), og søkerne har ikke inkludert analyser som sammenlikner kostnadseffektiviteten av de to orale alternativene. Det er ikke utført direkte sammenliknende kliniske studier med rivaroksaban og dabigatran. Rivaroksaban er rapportert å ha noe bedre effekt enn

lavmolekylære hepariner (enoksaparin) gitt som tromboseprofylakse ved denne type kirurgi samt en blødningsrisiko som muligens er noe høyere enn for lavmolekylære hepariner. Dalteparin er rapportert å ha tilsvarende effekt og blødningsprofil som lavmolekylære hepariner (enoksaparin). Hovedendepunkter både for effekt og blødninger er imidlertid definert ulikt i det kliniske studieprogrammet for dabigatran og rivaroksaban. Hvis man ser på insidens av primært effektendepunkt i studiene (total VTE) med pasienter som fikk satt inn kneproteser (sammenliknbare pasientpopulasjoner) var dette 37,7 % i enoksaparingruppen i RE-MODEL studien med dabigatran sammenliknet med 18,9 % i RECORD 3 studien med rivaroksaban. Insidens av større ("major") blødninger var hhv. 1,3 % og 0,5 % i enoksaparingruppene i de to studiene. Ulikheter i måten å definere både effektendepunkt og større ("major") blødninger på i studieprogrammet for dabigatran og rivaroksaban medfører at det er komplisert å gjøre en sammenlikning av totalt nytte-/risiko-forhold for de to legemidlene, selv om begge benytter enoksaparin som komparator.

NICE har vurdert en helseøkonomisk analyse⁴ av rivaroksaban som også inkluderer en indirekte sammenlikning med dabigatran. De konkluderer med at det er svært små forskjeller i både kostnads- og effektdata ved bruk av de to legemidlene. Selv om effekt på forebygging av VTE er fordelaktig for rivaroksaban sammenliknet med dabigatran og enoksaparin, ser det ut til at relativ risiko for større ("major") blødninger kan være i favør av dabigatran og enoksaparin. NICE vurderer at de to nye orale legemidlene totalt sett har nokså lik effektprofil og fremhever nødvendigheten av å balansere profylakse av VTE med bivirkninger, spesielt forekomst av større ("major") blødninger [11].

- Legemiddelverkets vurdering er at det er vanskelig å trekke konklusjoner om eventuelle forskjeller i effekt/bivirkningsprofil mellom dabigatran og rivaroksaban sammenliknet med lavmolekylære hepariner. Samlet sett vurderes foreløpig de to legemidlene som nokså like hvis man forsøker å sammenlikne totalt nytte-/risiko-forhold.
- Dagens priser for relevante pakninger av rivaroksaban og dabigatran er sammenliknbare.
- Potensialet for ressursbesparelser for rivaroksaban knyttet til forenklet administrasjon av ny legemiddelform, dvs. overgang fra subkutane sprøyter til orale tabletter, vurderes som tilsvarende som for dabigatran.
- På bakgrunn av dokumentasjonen som foreligger i dag, er Legemiddelverkets vurdering at de to nye orale alternativene foreløpig bør innvilges samme refusjonsstatus.

Sentrale punkter i vurderingen

Legemiddelverket har satt opp en forenklet legemiddeløkonomisk analyse som sammenlikner legemiddelkostnader og noen administrasjonskostnader knyttet til bruk av sprøyter og oralt

⁴ Selve analysen er ikke gjengitt i publikasjonen [11]

alternativ (5.4). Nedenfor følger en diskusjon av ulike forhold som er inkludert i analysen og som ser ut til å ha betydning for kostnadseffektiviteten av rivaroksaban sammenliknet med lavmolekylære hepariner.

Reduksjon i preoperative liggedøgn

Refusjonssøker har utført en spørreundersøkelse (telefonintervjuer) med personale på ortopediske avdelinger for å kartlegge om det er mulig å legge inn pasienten samme dag som operasjonen hvis pasientene starter behandling med tromboseprofylakse på operasjonsdagen [9]. Undersøkelsen viste at hovedandelen av sykehusene som la inn pasientene dagen før operasjonen gjorde dette av andre grunner enn preoperativ start av tromboseprofylakse⁵. Preparatomtalen for det mest brukte lavmolekylære heparinet (dalteparin) åpner for at tromboseprofylakse kan gis samme dag som operasjonen dvs. 1-2 timer før, og en vesentlig andel av pasientene starter sannsynligvis behandling med lavmolekylære samme dag som operasjonen. Data fra Nasjonalt leddproteseregister tyder på at omlag 50 % av pasientene som får tromboseprofylakse ved innsetting av hofte- og kneproteser starter behandling *etter* operasjonen, selv om denne praksisen ikke er i iht. til gjeldende preparatomtaler. Refusjonssøker anslår på bakgrunn av sin kartlegging at 11 % av pasientene som behandles med lavmolekylære hepariner vil få et ekstra preoperativt liggedøgn grunnet administrasjon av tromboseprofylakse. Kostnaden for et preoperativt liggedøgn er estimert av refusjonssøker til 10 431 kroner⁶. Etter Legemiddelverkets vurdering vil det kun være for en begrenset andel av pasientene at sykehuset kan spare et preoperativt liggedøgn ved overgang til peroral tromboseprofylakse. Legemiddelverket antar også at der det faktisk er en kostnad, så vil disse pasientene legges inn på hotell fremfor å oppta en sykehusseng. Legemiddelverket anser at det for en del pasienter som får tromboseprofylakse uansett vil være en ekstrakostnad knyttet til administrering av sprøyter dagen før operasjonen, enten ved ortopedisk poliklinikk, evt. hos fastlegen eller ved bruk av sykehushotell. Derfor vurderes det som rimelig å beregne en ekstrakostnad for om lag 10 % av pasientene knyttet til ekstra administrasjon ved å sette sprøyter dagen før operasjonen.

Kostnad ved preoperativt tromboseprofylakse

Haukeland Hotell oppgir at prisen for enkeltrom inkludert frokost var 625 kroner inkludert merverdiavgift (575 kroner u/mva på 8 %)⁷. Legemiddelverket mener det er rimelig å

⁵ 14 av 21 sykehus i undersøkelsen startet tromboseprofylakse på operasjonsdagen. Ved 10 av disse 14 sykehusene ble pasienten lagt inn kvelden før operasjonen og innleggelsen dagen før var derfor av andre årsaker enn oppstart av tromboseprofylakse.

⁶ SAMDATA 2007

⁷ Merverdiavgiftsloven § 5-5. Romutleie i hotellvirksomhet mv. (1) Det skal beregnes merverdiavgift med redusert sats ved omsetning og uttak av tjenester som gjelder utleie av

a) rom i hotellvirksomhet og lignende virksomhet

Legemiddelverket har derfor valgt å bruke den reduserte satsen (8 %) i dette tilfellet. En nøyere vurdering av totalkostnaden for hotelloppholdet er ikke gjort og den totale merverdiavgiftssatsen kan i praksis bli større.

akseptere en kostnad ved administrasjon av tromboseprofylakse dagen før operasjonen dersom en sykehushotellkostnad, takst hos fastlege eller ved poliklinikk legges til grunn.

Legemiddelpriser i sykehus

Refusjonssøker har benyttet maksimal AUP ved beregning av legemiddelpriser i sykehus. Gjeldende anbudspriser er til dels betydelig lavere. Rabattene som er gitt i 2010-anbudet for største pakning av rivaroksaban og dabigatran hhv. 57 % og 22 % av maksimal AIP, mens tilsvarende rabatt for største pakning av enoksaparin og dalteparin er ca. 80 % av maksimal AIP. Ved bruk av anbudspriser er det en vesentlig større prisforskjell i sykehus mellom lavmolekylære hepariner og nyere antikoagulantia (dabigatran og rivaroksaban) enn hva maksimal AUP viser. Anbudspriser vil være av størst betydning for knekirurgi siden behandlingstiden i sykehus utgjør en mindre andel av totale legemiddelutgifter ved innsetting av hofteproteser enn ved innsetting av kneproteser

Liggetid i sykehus

Refusjonssøker oppgir en gj.snittlig liggetid på 8,2 dager etter innsetting av kneproteser og 9,2 dager for hofteproteser basert på justerte data hentet fra Norsk pasientregister. Refusjonssøker for dabigatran anslår 5 dager liggetid etter innsetting av kneproteser og 7 dager etter innsetting av hofteproteser basert på forespørsler ved noen av de større ortopediske avdelingene [10].

Redusert bruk av hjemmesykepleie

Det vil være et redusert behov for hjemmesykepleie for de pasientene som får rivaroksaban og som alternativt må ha hjelp til å sette sprøyter med tromboseprofylakse. Refusjonssøker har utført en kartlegging ved 11 ortopediske sykehusavdelinger og anslår at ca. 9 % av pasientene har behov for hjemmesykepleie i gj.snittlig 17 dager etter hoftekirurgi og 15 dager etter knekirurgi. Anslaget samsvarer til dels med data fra en skriftlig spørreundersøkelse utført av refusjonssøker for dabigatran som viste at ca. 5 % av pasientene hadde hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter [8]. Begge søkerne antar at behovet for hjemmesykepleie bortfaller ved bruk av orale antikoagulantia.

Ut i fra kartleggingene som er utført er det rimelig å anta at ca. 5-10 % av pasientene som i dag behandles med lavmolekylære hepariner får hjelp av hjemmesykepleie. Årsak til bruk av hjemmesykepleie er sannsynligvis ikke bare knyttet til administrasjon av sprøyter, og kartleggingen belyser ikke om pasientene fikk besøk av hjemmesykepleie i hele eller deler av perioden hjemme. Kartlegginger utført av refusjonssøkerne for dabigatran og rivaroksaban viser at ca. 70 % av pasientene har et opphold på rehabilitering i gj.snittlig 15 dager etter utskrivelse fra sykehus. Utgifter til hjemmesykepleie påløper ikke under rehabiliteringsopphold. Under avsnitt 5.3 er det inkludert estimater for hjemmesykepleie som tar hensyn til opphold ved rehabiliteringsinstitusjon. Det er uansett knyttet nokså stor usikkert til hvor stor andel hjemmesykepleibesøk som vil kunne spares ved overgang til oral tromboseprofylakse.

Kostnad hjemmesykepleie

Ifølge et hefte laget av NHO Service⁸ om helse- og omsorgstjenester ligger prisen per effektive time ved hjemmesykepleie på 669 kroner⁹. Legemiddelverket har valgt å bruke dette estimatet, med forbehold om at dette er en kostnad ved bruk av privat hjemmesykepleie. Et mer usikkert moment er tidsbruken per besøk. Skal man bare sette en sprøyte vil man ikke bruke en hel time per besøk. Søker har valgt å bruke en timessats for hjemmesykepleie på 532 kroner, hentet fra offisiell prisliste fra Vester Aker distrikt i Oslo. Legemiddelverket mener at dette kan være et greit estimat å bruke dersom man tar hensyn til reisetid pluss litt tid til samtale med pasienten.

Total behandlingsvarighet

Det er usikkert i hvor stor grad klinikere vil følge anbefalingene for behandlingsvarighet i gjeldende preparatomtaler for de to ortopediske indikasjonene, og dermed hvordan spredningen av behandlingsvarighet vil bli for disse bruksområdene. Spørreundersøkelsen utført av refusjonssøker for dabigatran og data fra Nasjonalt leddproteseregister viser at behandlingens lengde med lavmolekylære hepariner etter elektiv kneprotesekirurgi varierer fra noen få dager (1-7) dager til mer enn 35 dager i klinisk praksis. En behandlingsvarighet innenfor intervallet 8-14 dager er mest vanlig iht. statistikk fra 2005-2008 [6]. Antagelsen om en total behandlingsvarighet på 14 dager med rivaroksaban virker derfor rimelig ut i fra preparatomtalen og forbruksstatistikk for lavmolekylære hepariner. Internasjonale retningslinjer [1, 2] foreslår behandling med bl.a. lavmolekylære hepariner i > 10 dager og opptil 28-35 dager etter innsetting av total kneprotese. Det er rimelig å forvente at noen av pasientene som får satt inn kneproteser vil få behandling med rivaroksaban > 14 dager totalt, og at legemiddelkostnadene for disse kan bli nærmere det som er anslått ved innsetting av hofteleddsproteser (5.4).

I henhold til data fra Nasjonalt leddproteseregister, kan det se ut til at alternativet med totalt 29-35 dager behandling er mest aktuelt etter innsetting av hofteproteser. Totalt 35 dagers behandlingsvarighet er også i henhold til preparatomtalen for rivaroksaban.

Andre forhold knyttet til oral vs subkutan tromboseprofylakse

Refusjonssøker påpeker at tromboseprofylakse i form av tabletter vil være en fordel for pasientene dvs. et oralt alternativ er enklere for pasientene, og man unngår evt. ubehag ved sprøytetikk og bivirkninger på innstikkstedet. Søker har ikke forsøkt å tallfeste den

⁸ NHO Service organiserer privat helse- og omsorgsbedrifter.

⁹ "Forutsetning for beregning er at hver ansatt i snitt står for 12 besøk hver dag, at hvert besøk i snitt tar 0,35 time, at reisetiden til hvert besøk er 0,1 time og at antall årsværk er 21,53. Basert på dette blir effektiviteten per time 56 %. Det vil si at for hver arbeidstime går 56 % til effektiv bruketid."

helsegevinsten (dvs. økt compliance og mindre ubehag) pasientene evt. oppnår ved å ta tabletter i stedet for subkutane injeksjoner.

Det oppgis en del andre, ikke tallfestede, forhold ved bruk av lavmolekylære hepariner som kan bidra til økte kostnader ved dette behandlingsalternativet:

- Ekstra tid for helsepersonell for å sette sprøyter i den inneliggende perioden i sykehus og på rehabiliteringsinstitusjon.
- Håndtering av sprøyteavfall.
- Monitorering av blodplater pga. risiko for heparinindusert trombocytopeni.
 - Sjeldne tilfeller av antistoffmediert trombocytopeni kan oppstå ved bruk av lavmolekylære hepariner. I gjeldende preparatomtale anbefales det derfor at antall trombocytter måles før og jevnlig under behandlingen.

Egen helseøkonomisk vurdering

Legemiddelverket har utført en enkel sammenlikning av kostnader ved behandlingsalternativene lavmolekylære hepariner, dabigatran og rivaroksaban hos hhv. kne- og hoftepasienter med noe justerte estimater for kostnader og ressursbruk knyttet til preoperativ tromboseprofylakse og hjemmesykepleie. Det også inkludert beregning med anbudspriser (2010). Det tas ikke hensyn til eventuelle forskjeller i effekt/blødningsfrekvens for dabigatran og rivaroksaban.

Legemiddelkostnadene finansieres av Folketrygden, pasienten selv og sykehusene og en oversikt over hva de ulike behandlingsalternativene koster per døgn er vist i avsnitt 5.2. Oppstart av tromboseprofylakse vil skje på sykehus (eventuelt hos fastlege) og fortsetter etter at pasienten blir utskrevet. De fleste pasientene, dvs. 70 % iht. kartlegging av refusjonssøkerne for dagibatran og rivaroksaban, vil ha et opphold på en rehabiliteringsinstitusjon før de reiser hjem. Kostnadene knyttet til legemiddelbruk vil derfor finansieres av både sykehus, kommunehelsetjenesten, Folketrygden og pasienten selv.

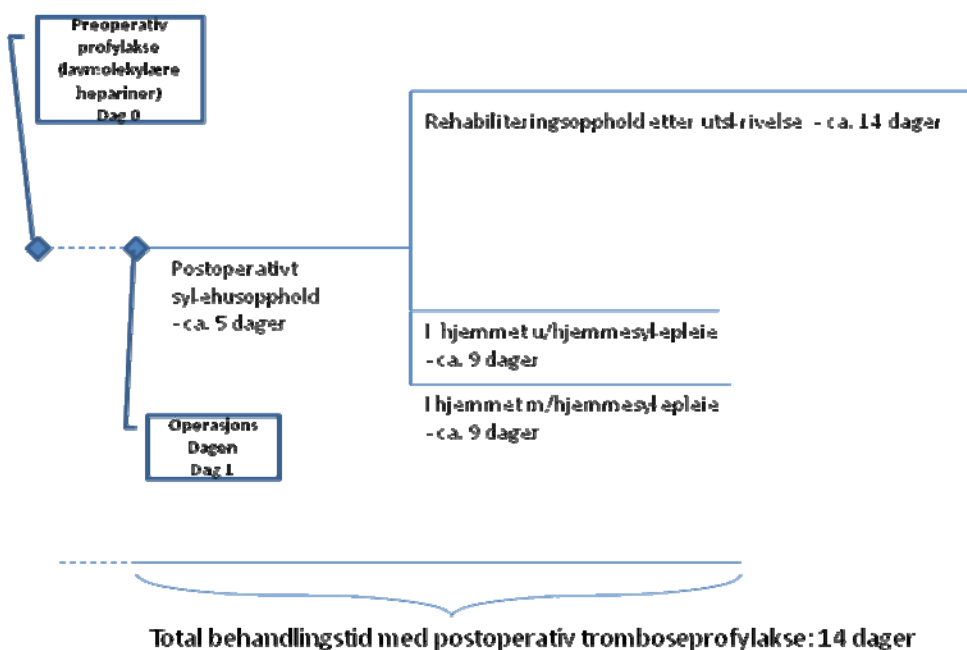
Andre direkte kostnader som er inkludert i tillegg til legemiddelkostnadene, er kostnad ved hjemmesykepleie og kostnader knyttet til administrasjon av tromboseprofylakse dagen før operasjonen. Uhåndgripelige kostnader som vil være kostnader ved personlige belastninger som ikke kan måles i penger vil trolig også være tilstede ved at pasienten kan føle ubehag ved å måtte sette sprøyter. Slike kostnader er imidlertid ikke tatt med i analysen.

Kneprotese kirurgi

I en enkel analyse har vi satt opp følgende behandlingsforløp og forutsetninger:

- Totalt 14 dagers behandling hvorav 5 i sykehus og 9 dager utenfor sykehus.
- I den inneliggende perioden antas det at sykehusene kjøper den største pakningen og pris pr døgn er beregnet både ut i fra listepreis med maks AUP samt et alternativ med anbudspriser på AIP nivå. Det beregnes en pakningspris for hel pakning etter utskrivning.

- Rehabiliteringsopphold for 70 % av pasientene med gj.snittlig varighet på 14 dager.
- Hjemmesykepleie for totalt 5 % av pasientene.
- Kostnad ved tromboseprofylakse som gis dagen før operasjonen.
 - Det er rimelig å anta at det vil påløpe en kostnad for å sette sprøyter dagen før operasjonen for ca. 10 % av pasientene som får lavmolekylære hepariner.



Sammenlikning av totale kostnader (kroner) gitt forutsetningene ovenfor.

**For legemiddelkostnader er det også tatt hensyn til anbudspriser (LIS) fra 2010 i sykehus*

Kostnader	Enoksaparin (Klexane)	Dalteparin (Fragmin)	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)
Legemiddelutgift, 5 dager i sykehus (anbudspriser AIP)	154 *(33)	150 *(26)	207 *(153)	221 *(90)
Legemiddelutgift etter utskrivelse (9 dager)	331	316	(110 mg x 10 x 2) 508	468
Tromboseprofylakse dagen før operasjonen ¹⁰	58	58	0	0
Hjemmesykepleie ¹¹	225	225	0	0
Sum	768 *(647)	749 *(625)	715 *(661)	689 *(558)

Med disse forutsetningene vil kostnadene ved bruk av rivaroxaban holde seg litt under kostnaden ved bruk av dalteparin og enoksaparin beregnet med maksimal AUP. Når anbudspriser (2010) på AIP nivå benyttes i analysen endrer det lite på den prosentvise prisforskjellen. Hvis man helt ser bort i fra ekstra kostnader knyttet til hjemmesykepleie og administrasjon av tromboseprofylakse dagen før operasjonen, vil rivaroxaban være 32 % dyrere enn det billigste heparinet (dalteparin).

Hofteprotesekirurgi

I en enkel analyse har vi satt opp følgende behandlingsforløp og forutsetninger:

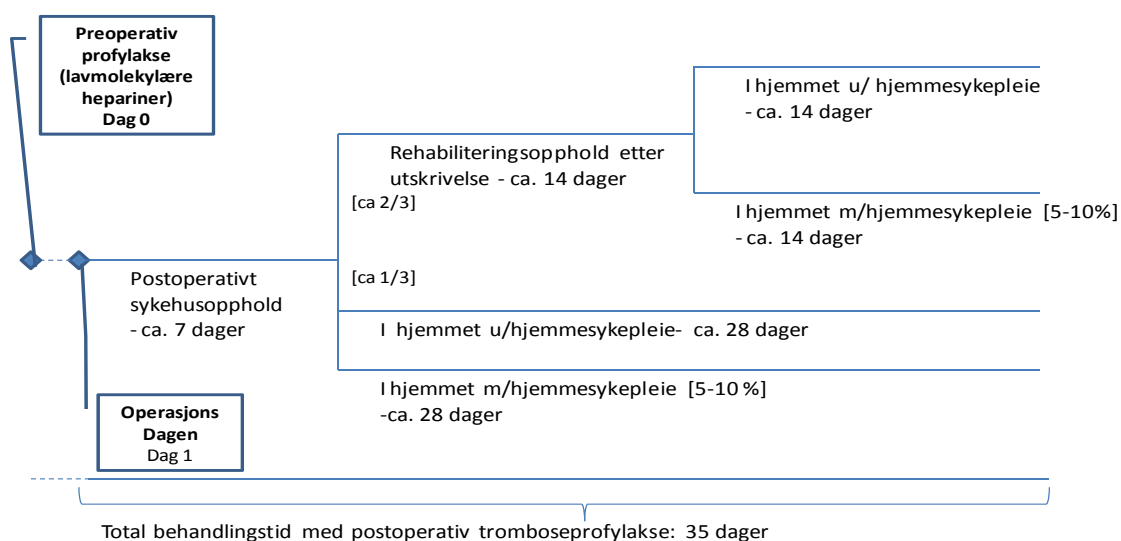
- 35 dagers behandling hvorav 7 i sykehus og 28 dager utenfor sykehus.
- I den inneliggende perioden antas det at sykehusene kjøper den største pakningen og pris pr døgn beregnet både ut i fra listepris med maks AUP samt et alternativ med anbudspriser på AIP nivå. Det beregnes en pakningspris for hel pakning etter utskrivning.
- Rehabiliteringsopphold for 70 % av pasientene, varighet 14 dager.
- Hjemmesykepleie for totalt 5 % av pasientene
 - Det antas at 14 dager bortfaller hos de 70 % som er på rehabilitering og da vil gj. snittlig kostnad for hjemmesykepleie bli NOK 455¹²
- Kostnad ved tromboseprofylakse som gis dagen før operasjonen.

¹⁰ 10 % av totalkostnad på 588

¹¹ (500* 9)*0,05= 225

¹² ((14*500)*0,05)*0,7=245 14 dager hjemmesykepleie etter rehabilitering, hvert hjemmesykepleibesøk koster 500 kroner. 5 % trenger hjemmehjelp og 70 % av totalt antall pasienter er i denne gruppen.((28*500)*0,05)*0,3 = 210. 28 dagers behandlingstider for de pasientene som reiser rett hjem etter sykehusoppholdet. Hvert hjemmesykepleibesøk koster 500 kroner. 5 % trenger hjemmehjelp og 30 % av totalt antall pasienter er i denne gruppe

- Det er rimelig å anta at det vil påløpe en kostnad for å sette sprøyter dagen før operasjonen for ca 10 % av pasientene som får lavmolekylære hepariner.



Sammenlikning av totale kostnader gitt forutsetningene ovenfor:

*For legemiddelkostnader er det også tatt hensyn til anbudspriser (LIS) fra 2010 i sykehus

Kostnader	Enoksaparin (Klexane)	Dalteparin (Fragmin)	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)
Legemiddelutgift, 7 dager i sykehus (anbudspriser AIP)	216 *(45)	210 *(36)	300 *(221)	310 *(235)
Legemiddelutgift etter utskrivelse (28 dager)	(10 pkn x 3) 993	(10 pkn x 3) 949	1383	1347
Tromboseprofylakse dagen før operasjonen	58	58	0	0
Hjemmesykepleie	455	455	0	0
Sum	1722 (1551)	1672 (1498)	1683 (1604)	1657 (1582)

Med disse forutsetningene vil kostnadene ved bruk av rivaroxaban holde seg litt under kostnaden ved bruk av dalteparin og enoksaparin beregnet med maksimal AUP. Ved å

inkludere anbudspriser i sykehus, vil totale kostnader bli noe høyere enn for lavmolekylære hepariner. Hvis man helt ser bort i fra ekstra kostnader for hepariner knyttet til hjemmesykepleie og administrasjon av tromboseprofylakse dagen før operasjonen, blir rivaroksaban 27 % dyrere enn det billigste heparinet (dalteparin).

DISKUSJON

En totalvurdering

Ut i fra den helseøkonomisk analysen konkluderer refusjonssøker med at rivaroksaban er et kostnadseffektivt alternativ til enoksaparin og dalteparin som tromboseprofylakse hos pasienter som får satt inn kneledds- eller hoftelddsprotese. Søker vurderer at konklusjonen er robust mot endringer i en rekke parametre satt opp og variert i enveis- og probabilistiske sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket har i sin vurdering av rivaroksaban valgt å ikke legge avgjørende vekt på refusjonssøkers egen helseøkonomiske analyse. Bakgrunnen for dette valget er at Legemiddelverket samtidig har vurdert refusjonssøknaden for dabigatran på samme bruksområde [10]. Da begge alternativene er mulige fremtidig behandlingsvalg, er det rimelig at man i en refusjonsvurdering vurderer de to nye orale alternativene opp mot hverandre. Det er ikke utført direkte sammenliknende kliniske studier med rivaroksaban og dabigatran. Ulikheter i måten å definere både effektendepunkt og større ("major") blødninger på i studieprogrammet for dabigatran og rivaroksaban medfører at det er vanskelig å trekke konklusjoner om eventuelle forskjeller i nytte-/risikoforhold for de to legemidlene, selv om begge benytter enoksaparin som komparator.

Potensialet for ressursbesparelser ved bruk av rivaroksaban knyttet til forenklet administrasjon av ny legemiddelform dvs. overgang fra subkutan til oralt alternativ, vurderes som tilsvarende som for dabigatran. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til eventuelle forskjeller i helsegevinst ved bruk av dabigatran og rivaroksaban.

Legemiddelverket mener at kostnadsparameterne og ressursbesparelsene i fm. hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for rivaroksaban. Søker har forsøkt å kartlegge dagens ressursbruk ved bruk av lavmolekylære hepariner knyttet til hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse. Legemiddelverket har i forenklete analyser inkludert estimer for ressursbruk og kostnader som er noe lavere enn de refusjonssøker har inkludert i sitt basiscenario. Resultatene viser at det er sannsynlighetsovervekt for at rivaroksaban er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner brukt som tromboseprofylakse etter innsetting av hofte- og kneproteser. Størrelsen på ressursbesparelsene ved en overgang til oralt alternativ er nokså usikker og besparelsene vil variere en god del avhengig av behandlingsforløpet for den enkelte pasient. Det er bl.a. usikkerhet ved behandling av hoftepasienter og om reduksjonen i hjemmesykepleiekostnader kan oppveie en høyere

legemiddelkostnad for rivaroksaban i gruppen hoftepasienter som helhet. Hvis ressursbesparelsene er mindre enn det som er estimert vil ikke rivaroksaban være kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen som helhet.

Det oppgis en del andre forhold ved bruk av lavmolekylære hepariner som kan bidra til økte kostnader ved dette behandlingsalternativet (5.3.1). Refusjonssøker har i fm.

Legemiddelverkets spørsmål om utfyllende opplysninger, også påpekt at bruk av oral tromboseprofylakse vil kunne gi redusert behov for opphold ved rehabiliteringsinstitusjon. Noen av disse forholdene bidrar sannsynligvis til at den legemiddeløkonomiske analysen er konservativ. Da søker ikke har gjort noe forsøk på å tallfeste disse ressursbesparelsene/kostnadene er det imidlertid vanskelig å legge betydelig vekt på dem i en samlet vurdering.

Anbudspriser

Reelle priser i sykehus i 2010 gjør at legemiddelutgifter på sykehus i dag er en del høyere for rivaroksaban sammenliknet med lavmolekylære hepariner enn slik det fremkommer ved bruk av maksimal AUP. Dette medfører at bruk av rivaroksaban i sykehus med 2010 anbudspriser er noe mindre kostnadseffektivt sammenliknet med lavmolekylære hepariner enn slik det fremkommer ved bruk av listepriis/maksimal AUP. I en helseøkonomisk analyse hvor ulike legemidlers kostnadseffektivitet vurderes i et samfunnsperspektiv, vil det være relevant å sammenlikne de reelle samlede legemiddelkostnadene (både i og utenfor sykehus) ved et gitt behandlingsforløp. Dette er aktuelt for nye orale antikoagulantia, siden en forholdsvis stor andel av behandlingsperioden foregår i sykehus.

Anbudsordningen bidrar til at sykehusene har sterke incentiver til å velge billigste alternativ. Kostnadseffektiviteten til legemidlet i et samfunnsperspektiv vil selvfølgelig avhenge både av pris i sykehusene og på blå resept. Legemiddelverket har også inkludert rabatterte priser i sykehus i beregningene men har kommet frem til at det blir for usikkert å legge betydelig vekt på disse i avgjørelsen. Bare fra 2009 til 2010 har rabattene endret seg, spesielt i tilfellet med kapsler, der rabattsatsen for dabigatran har gått ned fra 25 % til 21,6 %, og økt fra 40 % til 57,2 % for rivaroksaban. Rabattene for sprøyter har trolig holdt seg mer stabilt. Ved innvilgelse av refusjon for dabigatran og rivaroksaban vil trolig konkurransen bli skjerpet, og man vil kunne se endrede rabatter de nærmeste årene. Det er derfor utfordrende å vektlegge anbudspriser i avgjørelsen, siden disse endrer seg årlig.

Reelt behandlingsscenario og behandlingsvarighet

Det er usikkert i hvor stor grad klinikere vil følge anbefalingene for behandlingsvarighet for de to indikasjonene i gjeldende preparatomtaler, og dermed hvordan spredningen av behandlingsvarighet vil bli i klinisk praksis. Det er også mulig at en del pasienter først vil behandles med lavmolekylære hepariner i sykehus (bl.a pga. anbudsprisene) og bytte til behandling med et oralt alternativ etter utskrivelse. Preparatomtalene fraråder ikke et slikt bytte. Den kliniske effektdokumentasjonen som er grunnlag for markedsføringstillatelsen dekker imidlertid ikke et behandlingsregime med overgang fra lavmolekylære hepariner til rivaroksaban eller vice versa, og foreløpig finnes det lite data på effekt og sikkerhet ved et

slikt scenario. I refusjonssøknaden er det ikke gjort noen vurdering av kostnadseffektiviteten av et slikt scenario sammenliknet med f. eks kun oral behandling eller dagens standardbehandling med lavmolekylære hepariner.

Det kliniske studieprogrammet har inkludert få pasienter med komorbiditet og andre risikofaktorer for VTE, og foreløpig er det begrenset erfaring med rivaroksaban i store pasientpopulasjoner sammenliknet med de langt bedre dokumenterte lavmolekylære heparinene. Begrenset klinisk erfaring med rivaroksaban er også vektlagt i vurderingen.

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at rivaroksaban er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner brukt som tromboseprofylakse ved innsetting av kneledds- eller hofteleddsprotese. Rivaroksaban ser ut til å være mest kostnadseffektivt hos de pasientene som alternativt må ha hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter, og hos de pasientene der det alternativt utløses ekstra kostnader i forbindelse med at første dose med lavmolekylære hepariner settes dagen før operasjonen.

Budsjettkonsekvenser

Antall operasjoner per år

Antall operasjoner og reoperasjoner innenfor kne- og hofteprotesekirurgi i løpet av de neste fem årene har blitt estimert fra Leddproteseregisteret i Norge [6].

Leddproteseregister Norge - Årsrapport 2009						
	No of THR (incl re-operations)			No of TKR (incl re-operations)		
		+/- % p.a.	Ø p.a.		+/- % p.a.	Ø p.a.
2008	7,918	2.8%	-0.3%	4,346	11.8%	5.8%
2007	7,704	5.2%		3,888	15.4%	
2006	7,324	-4.2%		3,368	-3.9%	
2005	7,649	6.9%		3,505	8.9%	
2004	7,157	-10.9%		3,219	-2.0%	
2003	8,030			3,285		

Hentet fra refusjonssøknad

I budsjettet antar søker en vekstrate på 1 % innenfor hofteprotesekirurgi og 5 % innenfor kneprotesekirurgi de første tre årene. Etter år tre antas antall operasjoner å være konstant for slik å ta høyde for framtidig usikkerhet.

Table 2 Number of patients undergoing THR

Current year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
7,918	7,997	8,077	8,158	8,158	8,158

Annual increase year 1 – year 3: 1%

Table 3 Number of patients undergoing TKR

Current year	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
4,346	4,563	4,791	5,031	5,031	5,031

Annual increase year 1 – year 3: 5%

Hentet fra refusjonssøknad**Antagelser rundt markedsandeler**

Søker har selv antatt markedsandeler og tar her med i betraktning det økende antallet av operasjoner som angitt over. I budsjettet velger søker å ta med markedsføring av et nytt oralt alternativ (apixaban) i løpet av år tre på markedet.

Rundt 80-85 % av pasientene som gjennomgår hofte- og kneoperasjon forventes å få behandling med perorale behandlingsalternativer i løpet av det femte året på markedet.

Søker forventer at rivaroksaban er det mest solgte orale alternativet innenfor området, med nesten halve totalmarkedet i år fem på markedet. Komparatorene i analysen, enoksaparin og dalteparin, står kun for 12,2 % (hofte) og 14,3 % (kne) samlet. Apixaban vil ha en større markedsandel enn dabigatran som innvilges refusjon på samme grunnlag og til samme tid som rivaroksaban.

Legemiddelkostnader

For å samsvare med den legemiddeløkonomiske analysen har søker valgt å bruke behandlingsslengde fra RECORD-studiene for hepariner som også er i tråd med anbefalinger i Felleskatalogen. Gjennomsnittlig inneliggetid er 9.2 dager etter hofteprotesekirurgi og 8.2 dager etter kneprotesekirurgi (Norsk nasjonalt register for sykehuspasienter (2007) basert på DRG 209A og 209B).

Table 6 Summary of drug acquisition costs for out-patients and length of prophylaxis

	PROPHYLAXIS DRUG	COST (NOK)	SOURCE	TOTAL LENGTH OF PROPHYLAXIS	SOURCE
<u>Rivaroxaban</u>	10 mg per day (THR post-discharge)	NOK 56.12 per day	Bayer	35 days	Clinical trial (RECORD 1)
<u>Rivaroxaban</u>	10 mg per day (TKR post-discharge)	NOK 58.46 per day	Bayer	12 days	Clinical trial (RECORD 3)

<u>Enoxaparin</u>	40 mg per day (outpatient use)	NOK 38.69 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	35 days in THR 13 days in TKR	RECORD 1 RECORD 3
<u>Dalteparin</u>	5000 units per day (THR post-discharge)	NOK 34.34 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	35 days	RECORD 1
<u>Dalteparin</u>	5000 units per day (TKR post-discharge)	NOK 36.44 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	13 days	RECORD 3
<u>Fondaparinux</u>	2.5 mg per day (THR post-discharge)	NOK 49.90 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	9 days	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009
<u>Fondaparinux</u>	2.5 mg per day (TKR post-discharge)	NOK 53.14 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	6 days	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009
<u>Dabigatran</u>	220 mg per day (THR post-discharge) (ass.: 30 tabs package + 10 tabs package for outpatient THR)	NOK 59.96 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	32 days	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009
<u>Dabigatran</u>	220 mg per day (TKR post-discharge)	NOK 63.46 per day	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009	10 days	<u>Felleskatalogen</u> 01/2009
<u>Apixaban</u>		Same as <u>rivaroxaban</u>	Assumption	Same as <u>rivaroxaban</u>	Assumption
<u>Apixaban</u>		Same as <u>rivaroxaban</u>	Assumption	Same as <u>rivaroxaban</u>	Assumption

□

Hentet fra refusjonssøknad

Pasientenes egenandel blir trukket fra den totale legemiddelkostnaden. Dette tilsier om lag 10 %.

Resultat

Budsjettet blir laget ved å anta:

1. Ved å bruke de antatte markedsandelene (introduksjon og bruk av rivaroksaban og andre nye orale alternativ; dabigatran og apixaban).
2. Ingen av de orale behandlingsalternativene får innvilget refusjon.

Forskjellen mellom disse to viser merutgiften ved en innvilgelse av refusjon for rivaroksaban. Merutgiften blir da 121 858 det femte året på markedet innenfor kneprotese kirurgi. Innenfor hofteprotese kirurgi blir den en del større, grunnet lengre behandlingstid, 3 252 279.

Legemiddelverkets vurderinger av søkers antagelser

- Søkers antagelser omkring antall operasjoner per år er tilfredsstillende. Et bedre estimat, med dagens informasjon, vil være for krevende å finne. Legemiddelverket ønsker også å oppdatere budsjettanalysen til å ha 2010 som år 1. Samtidig antar Legemiddelverket at den årlige veksten i antall operasjoner fortsetter også i år 4 og 5.
- Legemiddelverket ønsker ikke å ta med preparater i budsjettet som ikke har refusjon i dag. Apixaban blir derfor holdt utenfor i det oppdaterte budsjettet. Når det gjelder

markedsandeler for de ulike alternativene antar Legemiddelverket at rivaroksaban og dabigatran samlet vil ha en maksimal markedsandel på 50 % i år fem (2014). Dette estimatet er trolig også overestimert.

- Legemiddelverket ønsker å bruke 25 dager behandlingstid utenfor sykehus i tilfellet med hofteprotesekirurgi og 9 dager i tilfellet med kneprotesekirurgi. Det er kun behandlingsperioden utenfor sykehus som blir tatt med i budsjettet.
- Legemiddelverket velger å se på rivaroksaban og dabigatran samlet, prisen som benyttes er en gjennomsnittlig pris. Samtidig ønsker Legemiddelverket å kun vurdere kostnadene i forhold til dalteparin, som er det mest brukte og billigste sprøytealternativet i Norge i dag. Det må da tas hensyn til at dette er det strengeste sammenligningsalternativet og at merkostnadene i praksis vil bli mindre siden enoksaparin også vil være i bruk.

Merutgifter for Folketrygden ved elektiv total kneprotesekirurgi

	2010	2011	2012	2013	2014
Antall kneoperasjoner	4 791	5 031	5 283	5 547	5 824
Antall døgn behandling etter utskrivning	9	9	9	9	9
Prisforskjell 5 døgn Xarelto/Pradaxa vs Fragmin	55,8	55,8	55,8	55,8	55,8
Prisforskjell fratrukket 10 % egenandel	50,2	50,2	50,2	50,2	50,2
Markedsandel tabletter/kapsler vs LMWH	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
Årlig merutgift for Folketrygden	12 025	25 256	53 041	111 384	146 182

Merutgifter for Folketrygden ved elektiv total hofteprotesekirurgi

	2010	2011	2012	2013	2014
Antall hofteoperasjoner	8 077	8 158	8 240	8 322	8 405
Antall døgn behandling etter utskrivning	25	25	25	25	25
Prisforskjell 25 døgn Xarelto/Pradaxa vs Fragmin	665	665	665	665	665
Prisforskjell fratrukket 10 % egenandel	599	599	599	599	599
Markedsandel tabletter/kapsler vs LMWH	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
Årlig merutgift for Folketrygden	241 906	488 664	987 152	1 993 951	2 517 298

I tilfellet med kneprotesekirurgi kommer dabigatran ut med en merutgift på 146 182 kroner i 2014. Innenfor hofteprotesekirurgi kommer en merkostnad på 2 517 298 i 2014. Dersom alle andre antagelser holder som antatt kan antall hofteoperasjoner øke til 16 694 før bagatellgrensen på fem millioner nås. Dersom man tar tilfellet med 28 dager behandlingstid utenfor sykehus vil merkostnaden i år 5 reduseres til 1 967 148.

Legemiddelverket tror derfor at en innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon av rivaroksaban/dabigatran fra og med år 2010 ikke vil føre til merutgifter utover 5 millioner i år 2014.

KONKLUSJON

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at rivaroksaban er et kostnadseffektivt alternativ til lavmolekylære hepariner som tromboseprofylakse for pasientene som får satt inn total kne- eller hofteprotese. Legemiddelverket vurderer at kostnadsparelsene og ressursbesparelsene i fm. hjemmesykepleie og preoperativ tromboseprofylakse har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten for rivaroksaban. Størrelsen på ressursbesparelsene ved en overgang til oralt alternativ er nokså usikker og besparelsene vil variere en god del avhengig av behandlingsforløpet for den enkelte pasient. Det er bl.a. usikkerhet ved behandling av hoftepasienter og om reduksjonen i hjemmesykepleiekostnader kan oppveie en høyere legemiddelkostnad for rivaroksaban i gruppen hoftepasienter som helhet. Hvis ressursbesparelsene er mindre enn det som er estimert vil ikke rivaroksaban være kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen som helhet.

Rivaroksaban ser ut til å være mest kostnadseffektivt for :

- pasienter som alternativt må ha hjelp av hjemmesykepleie for å sette sprøyter
- pasienter der det alternativt utløses ekstra kostnader i fm. at første dose med lavmolekylære hepariner settes dagen før operasjonen
- pasienter som alternativt vil velge å avbryte/avstå fra behandling med sprøyter (pga. av sprøyteskrek eller andre praktiske problemer med sprøyter)

Vedtak:

Statens Legemiddelverk vedtar at rivaroksaban (Xarelto) innvilges refusjon etter § 2 med følgende refusjonsberettiget bruk og vilkår:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hoftededds- eller kneleddsprotese					
<u>Refusjonskoder:</u>					
		ICPC		ICD	
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Vilkår	Vilkår
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136,186	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136,186
<u>Vilkår:</u>					
186) Refusjon ytes kun til pasienter hvor bruk av lavmolekylære hepariner i sprøyter vurderes som uhensiktsmessig. Årsaken til bruk av tabletter/kapsler skal dokumenteres i journal.					
136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder.					

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

Kristin Tjønn
forsker

Hilde Røshol
seniorrådgiver

REFERANSER

[1] William H. Geerts, Graham F. Pineo, John A. Heit, David Bergqvist, Michael R. Lassen, Clifford W. Colwell, and Joel G. Ray. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133, 381S-453S

[2] Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. NICE clinical guideline 46, Issue date: April 2007.

[3] European Public Assessment Report (EPAR) for Pradaxa. Revision 2, 2009.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm>

[4] European Public Assessment Report (EPAR) for Xarelto, 2008.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>

[5a] Norsk legemiddelanmeldelse for Xarelto.
http://www.legemiddelverket.no/upload/legemiddelanmeldelse_xarelto_april2009.pdf

[5b] *Preparatomtale for Xarelto.*

[6] Nasjonalt register for leddproteser, Nasjonalt Hoftebruddsregister. Rapport 2008.
www.haukeland.no/nrl/Rapporter/Rapport2008.pdf

[7] Refusjonsrapport - Fragmin (dalteparin) og Klexane (enoksaparin) som tromboseprofylakse ved kirurgi.
http://www.legemiddelverket.no/upload/refusjonsrapport_fragmin_og_dalteparin_mai09.pdf

[8] Undersøkelse av pasientetterlevelse, pasientopplevelse og ressursbruk knyttet til tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner etter innsetting av kne- eller hofteproteser, Boheringer Ingelheim. Upublisert.

[9] Time of Admisson in relation to start of antithrombotic treatment in orthopedic surgery in Norway (TAS Study Norway), Bayer. Unpublished.

[10] Refusjonsrapport Pradaxa (dabigatran).
http://www.legemiddelverket.no/upload/139580/refusjonsrapport_pradaxa_mars2010.pdf

[11] Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 170, Issue date: April 2009.